

糖尿病与结直肠癌患病危险关系的调查分析

胡水清, 汤哲, 张玫

■背景资料

近年来结直肠癌在我国的发病率逐年增加, 严重危害人民的健康。国外学者通过对结直肠癌的流行病学研究发现, 其患病与糖尿病关系密切。目前我国糖尿病患者亦逐渐增多, 故为进一步明确国人糖尿病与结直肠癌患病的关系, 本研究采用病例对照的方法, 研究分析结直肠癌患病与糖尿病相关因素的关系, 为进行前瞻性队列研究探讨结直肠癌病因学以及做好结直肠癌的一级预防提供思路。

胡水清, 汤哲, 张玫, 首都医科大学宣武医院消化内科 北京市 100053

通讯作者: 胡水清, 100053, 北京宣武区长椿街45号, 首都医科大学宣武医院消化内科. wangrongxin@sina.com

电话: 010-83198899-8860

收稿日期: 2006-10-13 接受日期: 2006-11-04

Investigation on the risks of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus

Shui-Qing Hu, Zhe Tang, Mei Zhang

Shui-Qing Hu, Zhe Tang, Mei Zhang, Department of Gastroenterology, Xuanwu Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100053, China

Correspondence to: Shui-Qing Hu, Department of Gastroenterology, Xuanwu Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100053, China. wangrongxin@sina.com

Received: 2006-10-13 Accepted: 2006-11-04

Abstract

AIM: To investigate the influences of DM-associated factors on the pathogenesis of colorectal cancer (CRC), and clarify whether diabetes mellitus (DM) is a risk factor of CRC.

METHODS: A case-control study was performed to compare 364 colorectal cancer patients (198 colon cancer patients and 166 rectal cancer patients) with 733 controls (patients without cancer), with respect to their family history of CRC and DM, personal DM history, habits of smoking and drinking, cholesterol and triglyceride levels.

RESULTS: The value of odds ratio (OR) in patients with DM history was 1.72 and that in patients with family DM history was 1.64. The value of OR in DM patients with family CRC history was 3.23, significantly higher in DM patients without family CRC history (OR = 1.57). After further analysis, the rate of DM patients with/without family CRC history was always higher than that in the controls. Logistic analysis showed that the age, gender, DM history, coronary heart disease, hypertension, smoking, drinking, and blood lipid had no marked re-

lationship with colorectal cancer, but DM and family CRC history were correlated with the occurrence of colorectal cancer (OR = 2.99, $P < 0.01$; OR = 1.79, $P < 0.01$).

CONCLUSION: DM is an independent risk factor of CRC. Routine examination for CRC is recommended for DM patients to make earlier diagnosis of CRC and improve the prognosis of patients.

Key Words: Diabetes mellitus; Colorectal cancer; Epidemiology; Risk factor

Hu SQ, Tang Z, Zhang M. Investigation on the risks of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(1):88-91

摘要

目的: 了解糖尿病(DM)与结直肠癌患病的关系, 明确糖尿病相关因素对结直肠癌发病的影响。

方法: 采用病例对照的方法分析同时期住院的结直肠癌($n = 364$)与非肿瘤患者($n = 733$)与糖尿病相关因素的关系及差异。对比分析两组患者的糖尿病患病情况、糖尿病家族史、结直肠癌家族史、并发病情况、吸烟、饮酒等生活行为以及血脂水平等方面的差异。

结果: 结直肠癌组糖尿病患者患结直肠癌的危险度是非糖尿病患者的1.72倍, 有糖尿病家族史者患结直肠癌的危险度也明显增加(OR = 1.64); 有结直肠癌家族史的糖尿病患者患结直肠癌的风险度(OR = 3.23)高于无结直肠癌家族史的糖尿病患者(OR = 1.57); 但通过进一步分层分析表明无论患者有无结直肠癌家族史, 结直肠癌组糖尿病患者所占比例均高于对照组。多因素回归分析显示: 年龄、性别、糖尿病家族史、冠心病、高血压、吸烟、饮酒及血脂对结直肠癌没有显著影响; 糖尿病及结直肠癌家族史对结直肠癌患病具有显著影响(OR = 2.99, $P < 0.01$; OR = 1.79, $P < 0.01$)。

结论: 糖尿病与结直肠癌患病存在一定的相

关性, 糖尿病增加了患结直肠癌的风险性, 其是结直肠癌患病的独立危险因素。

关键词: 结直肠癌; 糖尿病; 流行病学; 危险因素

胡水清, 汤哲, 张玫. 糖尿病与结直肠癌患病危险关系的调查分析. 世界华人消化杂志 2007;15(1):88-91

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/88.asp>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是结肠癌(colon cancer)和直肠癌(rectal cancer)的统称。近年来, 我国的发病率逐年增加, 严重危害人民的健康。据中国恶性肿瘤死亡率抽样调查报告, 结直肠癌居第5位^[1]。以往的研究表明结直肠癌发病与遗传因素、食物中的脂肪、肉食以及体力活动等关系密切^[2-3]。但国外学者近年来通过对结直肠癌的流行病学研究发现, 其患病还与糖尿病(diabetes mellitus, DM)关系密切^[4-8]。目前我国糖尿病患者亦逐渐增多, 成为非常常见的慢性病, 但国内对糖尿病与结直肠癌的关系研究甚少。为进一步明确国人糖尿病与结直肠癌患病的关系, 本研究采用病例对照的方法, 研究分析结直肠癌患者与糖尿病相关因素的关系, 为进行前瞻性队列研究探讨结直肠癌病因学以及做好结直肠癌的一级预防提供思路。

1 材料和方法

1.1 材料 2003-09/2005-12在首都医科大学宣武医院住院的结直肠癌患者364例, 其中结肠癌198例, 直肠癌166例, 男220人(60.44%), 女144人(39.56%), 年龄26-95(平均64.12)岁。随机选择同时期骨、眼、耳鼻喉、普外、泌尿外、心内、呼吸、肾科住院的非肿瘤患者733例作为对照组, 主要包括骨科疾病(21.29%, 主要为外伤、骨折或椎间盘突出、狭窄等), 外科疾病(23.12%, 主要为急性阑尾炎、泌尿系结石、前列腺增生、肾损伤、肾囊肿、腹股沟疝、胆囊结石等), 眼科、耳鼻喉科疾病(26.05%, 包括白内障、青光眼、眼部及额面部外伤、扁桃体切除、咽炎、鼻中隔弯曲等), 内科疾病(29.54%, 包括泌尿系感染、肺炎、支气管炎、高血压、冠心病等), 其中男441例(60.16%), 女292例(39.84%), 年龄34-96(平均61.73)岁。

1.2 方法 采用病例对照研究的方法分析结直肠癌组和对照组与糖尿病相关因素的关系及差异。对比分析两组患者的糖尿病患病情况、糖

表 1 结直肠癌组和对照组一般情况的比较

| 分组 | 结直肠癌组 (n = 364) | 对照组 (n = 733) | P |
|--------------------|--------------------|------------------|------|
| 男/女 | 218/146 | 441/292 | 0.93 |
| 身高(cm) | 161.36 ± 15.64 | 162.51 ± 16.36 | 0.43 |
| 体质量(kg) | 63.48 ± 11.09 | 66.33 ± 11.93 | 0.35 |
| 平均年龄(岁) | 64.12 ± 12.38 | 61.73 ± 12.44 | 0.09 |
| 吸烟 | 115(31.59%) | 271(36.97%) | 0.08 |
| 饮酒 | 76(20.88%) | 180(24.56%) | 0.20 |
| 合并高血压 | 83(22.80%) | 166(22.65%) | 1.00 |
| 合并冠心病 | 36(9.89%) | 100(13.64%) | 0.09 |
| 甘油三酯水平 (mmol/L) | 1.33 ± 1.10 | 1.48 ± 0.85 | 0.12 |
| 胆固醇水平 (mmol/L) | 4.13 ± 1.10 | 4.55 ± 1.23 | 0.08 |

尿病家族史、结直肠癌家族史、并发病情况、吸烟、饮酒等生活行为以及血脂水平等方面的差异。评估标准: (1)结直肠癌的诊断: 所有结直肠癌患者均经手术或活体病理组织检查明确诊断; (2)结直肠癌家族史的确定: 只有患者的一级亲属中有患结直肠癌者才确定为有结直肠癌家族史; (3)糖尿病家族史的确定: 只有患者的一级亲属中有患糖尿病者才确定为有糖尿病家族史; (4)糖尿病的诊断: 由医师询问糖尿病诊断时间、诊断医院、用药史及血糖控制情况, 诊断医院至少为二级以上医院, 诊断标准参照美国糖尿病协会(ADA)1997年提出的诊断标准, 即症状+空腹血浆葡萄糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L, 或随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L, 或口服葡萄糖耐量试验(OGTT)2HPG ≥ 11.1 mmol/L。

统计学处理 样本均数的比较采用 t 检验; 单因素分析用 χ^2 检验, 多因素分析采用Logistic回归分析。并计算各暴露因素对结直肠癌发生的比数比(OR值)估计相对危险度及95%可信区间(95%CI)。

2 结果

2.1 一般情况的比较 结直肠癌组和对照组在身高、体质量、年龄、吸烟率、饮酒率、血脂水平(甘油三酯和胆固醇)及并发病(高血压和冠心病)等方面无显著性差异(表1)。

2.2 糖尿病患病情况及糖尿病家族史比较 结直肠癌组364人中患糖尿病者104人, 占28.57%, 对照组733人患糖尿病者138人, 占18.83%, 两组比较有显著性差异($P < 0.01$), 提示有糖尿病者患结直肠癌的危险度增加(OR值为1.72)。此外, 在结

■应用要点

本研究通过病例对照的方法研究分析结直肠癌患者与糖尿病相关因素的关系, 结果显示糖尿病史是结直肠癌患病的独立危险因素。故应将糖尿病患者群作为结直肠癌的高危人群之一, 定期进行普查和筛查, 争取做到肿瘤的早期发现、早期治疗。

■名词解释

胰岛素样生长因子(IGF): 共有2种, 即胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及胰岛素样生长因子-2(IGF-2), 前者主要存在于成人, 后者主要存在于胎儿, 其生理作用主要是: 促有丝分裂作用和诱导细胞分化, 若IGF-1水平增高, 将导致细胞过度分裂增殖, 进而大大增加肿瘤发生的几率, 并减少肿瘤细胞的凋亡。循环中IGF-1的作用主要通过IGF-1结合蛋白(IGFBP)来调节, IGFBP可阻断IGF-1与其受体结合而抑制IGF的促有丝分裂作用。目前已发现来源于不同组织的6种IGFBP, IGF-1主要与IGFBP-3结合后对某些生理机能起调控作用。上述各种过程的失衡将促使细胞增殖失控, 进而导致恶变。

表 2 结直肠癌患者糖尿病史及糖尿病家族史的比较

| 分组 | 结直肠癌组(<i>n</i> = 364) | 对照组(<i>n</i> = 733) | OR值 | 95%CI | <i>P</i> |
|--------|------------------------|----------------------|------|-----------|-------------------------|
| 糖尿病 | | | | | |
| 有 | 104(28.57%) | 138(18.83%) | 1.72 | 1.29–2.31 | <0.01, $\chi^2 = 13.43$ |
| 无 | 260(71.43%) | 595(81.17%) | | | |
| 糖尿病家族史 | | | | | |
| 有 | 36(9.89%) | 46(6.28%) | 1.64 | 1.04–2.59 | <0.05, $\chi^2 = 4.59$ |
| 无 | 328(90.11%) | 687(93.72%) | | | |

表 3 结直肠癌家族史及糖尿病史与结直肠癌危险性关系的分析

| 分组 | 结直肠癌组(<i>n</i> = 364) | 对照组(<i>n</i> = 733) | OR值 | 95%CI | <i>P</i> |
|----------|------------------------|----------------------|------|-----------|------------------------|
| 有结直肠癌家族史 | | | | | |
| 有DM | 20(39.22%) | 5(16.67%) | 3.23 | 1.06–9.81 | <0.05, $\chi^2 = 4.50$ |
| 无DM | 31(60.78%) | 25(83.33%) | | | |
| 无结直肠癌家族史 | | | | | |
| 有DM | 84(26.84%) | 133(18.92%) | 1.57 | 1.15–2.15 | <0.01, $\chi^2 = 8.08$ |
| 无DM | 229(73.16%) | 570(81.08%) | | | |

表 4 结直肠癌患病的多因素分析

| 因素 | 回归系数 | OR值 | 95%CI |
|---------------------------|-------|------|-----------|
| 年龄(岁) | 0.30 | 1.03 | 0.58–2.77 |
| 性别(男 = 0, 女 = 1) | -0.10 | 0.91 | 0.47–3.88 |
| 结直肠癌家族史(有或无) ^b | 1.82 | 2.99 | 1.97–5.03 |
| 糖尿病家族史(有或无) | 0.27 | 1.03 | 0.47–2.23 |
| 糖尿病(有或无) ^b | 0.54 | 1.79 | 1.37–2.50 |
| 冠心病(有或无) | 0.39 | 1.46 | 0.99–2.64 |
| 高血压(有或无) | 0.21 | 1.24 | 0.60–3.13 |
| 饮酒(有或无) | 0.35 | 1.42 | 0.97–2.05 |
| 吸烟(有或无) | 0.36 | 1.33 | 0.73–2.52 |
| 胆固醇(mmol/L) | -0.35 | 0.70 | 0.42–1.13 |
| 甘油三脂(mmol/L) | -0.33 | 0.74 | 0.50–1.21 |

^b*P*<0.01.

直肠癌组, 有糖尿病家族史的比例为9.89%, 显著高于对照组(6.28%), 有糖尿病家族史者患结直肠癌的OR值为1.64(表2).

2.3 结直肠癌家族史对糖尿病与结直肠癌患病关系的影响分析 结直肠癌家族史是结直肠癌患病的危险因素, 进一步分层分析结直肠癌家族史对糖尿病与结直肠癌患病关系的影响, 结果表明无论患者有无结直肠癌家族史, 结直肠癌组糖尿病患者所占比例均高于对照组, 但有结直肠癌家族史的糖尿病患者患结直肠癌的风险度更高, OR值为3.23, 高于无结直肠癌家族史的

糖尿病患者(OR值为1.57)(表3).

2.4 结直肠癌患病的多因素分析 为排除多因素间的相互干扰, 将年龄(老年与非老年)、性别、吸烟、饮酒、高血压史、冠心病史、糖尿病史、糖尿病家族史、结肠癌家族史、甘油三脂及胆固醇等因素代入Logistic多因素回归分析, 显示结肠癌家族史、糖尿病是结直肠癌患病的独立危险因素(表4).

3 讨论

本研究通过对我院住院的364例结直肠癌患者

和同期住院的733例非肿瘤患者调查分析发现, 结直肠癌组糖尿病患者所占比例(28.57%)明显高于对照组(18.83%), 提示糖尿病可能是患结直肠癌的危险因素之一, 风险比分析显示, 糖尿病患者患结直肠癌的危险度是非糖尿病患者的1.72倍($OR = 1.72$, 95%CI = 1.29-2.31), 与Levi *et al*^[4]和Yang *et al*^[5]的报道一致。另外, 有糖尿病家族史者患结直肠癌的风险度亦高于无糖尿病家族史患者($OR = 1.64$, 95%CI = 1.04-2.59)。结直肠癌家族史是结直肠癌患病的危险因素, 有结直肠癌家族史的糖尿病患者患病风险度($OR = 3.23$)高于无结直肠癌家族史的糖尿病患者($OR = 1.53$), 但本文通过进一步分层分析表明, 无论患者有无结直肠癌家族史, 结直肠癌组糖尿病患者所占比例均高于对照组, 与Levi *et al*^[4]及Sandhu *et al*^[6]的调查结果一致, 进一步证实了糖尿病与结直肠癌的相关性, 结直肠癌家族史可增加糖尿病患者结直肠癌的患病率。另外为排除多因素间的相互干扰, 本研究进行Logistic多因素回归分析, 结果显示结直肠癌家族史、糖尿病史是结直肠癌患病的独立危险因素, 而糖尿病家族史为非独立危险因素, 可能与其他因素协同作用增加了患结直肠癌的风险。

糖尿病增加结直肠癌患病的可能机制如下: 胰岛素抵抗是2型糖尿病发病机制的主要环节, 他将直接或间接导致高胰岛素血症, 刺激胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的增高。胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP), 尤其是IGFBP-3, 可与IGF-1结合而抑制IGF-1的生理作用^[9]。已有实验发现, 大部分糖尿病患者群中IGF-1水平较正常人高, 而IGFBP-3较正常人低; 检测血浆IGF-1和IGFBP-3水平对估计糖尿病患者群恶性肿瘤的发生率有重要意义^[10]。IGF-1同其受体结合后可抑制细胞凋亡, 促进分化, 结直肠癌的发生起源于分子水平突变的累积, 而IGF-1通过加快细胞周转率而加速了分子水平突变的累积^[10]。目前已有研究表明, 在结直肠癌黏膜中IGF-1水平较临近非肿瘤组织高, 且与正常结肠黏膜相比, 结直肠癌中的IGF-1受体亦表达过度, 这种过度表达与肿瘤分级、分期与转移密切相关^[11], 同时进一步证实了IGF-1在结直肠癌发病中的作用。此外, 糖尿病患者免疫功能紊乱及糖尿病性胃肠动力

障碍等在肿瘤发病中也起到一定作用, 更详尽的机制还有待进一步研究。

总之, 糖尿病增加了患结直肠癌的风险性, 我们可将糖尿病患者群作为结直肠癌的高危人群之一, 定期进行普查和筛查, 争取做到肿瘤的早期发现、早期治疗。但本调查的研究对象为住院人群, 采用的是病例对照的方法, 肿瘤患病风险因素分析是通过横断面的数据, 通过现象得出初步结论, 不能充分说明糖尿病与结直肠癌发病的因果关系。故有待今后进行大样本的社区人群的前瞻性和纵向研究, 以进一步明确糖尿病与结直肠癌患病的关系。

4 参考文献

- 1 李连弟, 鲁凤珠, 张思维, 牧人, 孙秀娣, 皇甫小梅, 孙杰, 周有尚, 欧阳宁慧, 饶克勤, 陈育德, 孙爱明, 薛志福, 夏毅. 中国恶性肿瘤死亡率20年变化趋势和近期预测分析. 中华肿瘤杂志 1997; 19: 3-9
- 2 陈婕, 李君, 徐三平, 宋军. 湖北地区结直肠癌与生活习性的相关性研究. 世界华人消化杂志 2002; 10: 105-107
- 3 王双双, 关景明, 范玉晶. 大肠癌发病的相关因素. 世界华人消化杂志 2005; 13: 534-536
- 4 Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Diabetes mellitus, family history, and colorectal cancer. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 479-480
- 5 Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 587-594
- 6 Sandhu MS, Luben R, Khaw KT. Self reported non-insulin dependent diabetes, family history, and risk of prevalent colorectal cancer: population based, cross sectional study. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55: 804-805
- 7 Will JC, Galuska DA, Vinicor F, Calle EE. Colorectal cancer: another complication of diabetes mellitus? *Am J Epidemiol* 1998; 147: 816-825
- 8 Nilsen TI, Vatten LJ. Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: exploring the hyperinsulinaemia hypothesis. *Br J Cancer* 2001; 84: 417-422
- 9 Komninou D, Ayonote A, Richie JP Jr, Rigas B. Insulin resistance and its contribution to colon carcinogenesis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003; 228: 396-405
- 10 Reinmuth N, Fan F, Liu W, Parikh AA, Stoeltzing O, Jung YD, Bucana CD, Radinsky R, Gallick GE, Ellis LM. Impact of insulin-like growth factor receptor-I function on angiogenesis, growth, and metastasis of colon cancer. *Lab Invest* 2002; 82: 1377-1389
- 11 Weber MM, Fottner C, Liu SB, Jung MC, Engelhardt D, Baretton GB. Overexpression of the insulin-like growth factor I receptor in human colon carcinomas. *Cancer* 2002; 95: 2086-2095

■同行评价

本文选题实用、摘要简练、方法路线可行、结论合理, 为结直肠癌的早期诊疗提供参考。

电编 张敏 编辑 张焕兰